



① **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 53 275 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 100 53 275.6  
⑳ Anmeldetag: 27. 10. 2000  
㉑ Offenlegungstag: 2. 5. 2002

⑤ Int. Cl. 7:  
**C 07 D 471/04**  
A 61 K 31/495  
A 61 K 31/505  
// (C07D 471/04,  
221:00,209:00)C07D  
213/72,227/10,247/02,  
249/14

**DE 100 53 275 A 1**

- ⑦ Anmelder:  
Arzneimittelwerk Dresden GmbH, 01445 Radebeul,  
DE
- ⑦ Erfinder:  
Höfgen, Norbert, Dr., 01458 Ottendorf-Okrilla, DE;  
Egerland, Ute, 01445 Radebeul, DE; Kronbach,  
Thomas, Dr., 01445 Radebeul, DE; Marx,  
Degenhard, Dr., 01445 Radebeul, DE; Szelenyi,  
Stefan, Prof., 90571 Schwaig, DE; Poppe, Hildegard,  
Dr., 01109 Dresden, DE; Polymeropoulos,  
Emmanuel, Dr., 60325 Frankfurt, DE
- ⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:
- |    |              |
|----|--------------|
| US | 58 11 432 A  |
| US | 54 64 861 A  |
| US | 50 23 265    |
| WO | 96 11 929 A1 |
| WO | 94 03 427 A1 |
| WO | 91 09 598 A1 |

KATO, Masayuki, et.al.: New 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin-3)  
Receptor Antagonists. IV. Synthesis and Structure-  
Activity Relationships of Azabicycloalkaneaceta-  
mide Derivatives. In: Chem. Pharm. Bull 43 (8),  
1995, S.1351-1357;  
HODGE, Nicholas C., et.al.: Corticotropin-  
Releasing Hormone Receptor Antagonists:  
Framework  
Design and Synthesis Guided by Ligand Conforma-  
tional Studies. In: J. Med. Chem. 1999, 42, S.819-  
S.832;  
REWCASTLE, Gordon W., et.al.: Tyrosine Kinase  
Inhibitors. 3. Structure-Activity Relationships  
for Inhibition of Protein Tyrosine Kinases by  
Nuclear-Substituted Derivatives of 2,2'-Dithiobis  
(1-methyl-N-phenyl-1H-indole-3-carboxamide). In:  
J. Med. Chem. 1994, 37, S.2033-2042;  
JP 04021681 A., In: Patent Abstracts of Japan;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤ Neue 7-Azaindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren  
Herstellung
- ⑤ Die Erfindung betrifft neue 7-Azaindole, deren Verwen-  
dung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfah-  
ren zu deren Herstellung.

**DE 100 53 275 A 1**

view of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. *Chest*, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998) und daher sind Männer deutlich häufiger betroffen, als Frauen. Durch die Veränderung der Lebensgewohnheiten und den Anstieg der Anzahl der Raucherinnen wird sich dieses Bild jedoch in Zukunft verschieben.

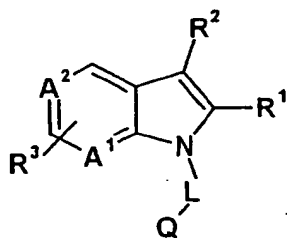
[0008] Die gegenwärtige Therapie zielt nur auf die Linderung der Symptome, ohne ursächlich in die Progression der Erkrankung einzugreifen. Der Einsatz von langwirkenden Beta2-Agonisten (z. B. Salmeterol) evtl. in Kombination mit muscarinergen Antagonisten (z. B. Ipratropium) verbessert die Lungenfunktion durch Bronchodilatation und wird routinemäßig eingesetzt (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, *Drug News Perspect.* 11 (7), 431-437, 1998). Eine große Rolle bei den COPD-Schüben spielen bakterielle Infektionen, die mit Antibiotika behandelt werden müssen (Wilson R.: The role of infection in COPD, *Chest*, 113 (4) Suppl., 242S-248S, 1998; Grossman R. F.: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD, *Chest*, 113 (4) Suppl., 249S-255S, 1998). Die Therapie dieser Erkrankung ist bisher noch unbefriedigend, besonders im Hinblick auf die stetige Abnahme der Lungenfunktion. Neue Therapieansätze, die an Entzündungsmediatoren, Proteasen oder Adhäsionsmolekülen angreifen, könnten sehr erfolgversprechend sein (Barnes P. J.: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, *TIPS* 10 (19), 415-423, 1998).

[0009] Unabhängig von den die Erkrankung komplizierenden bakteriellen Infektionen findet man in den Bronchien eine chronische Entzündung, welche durch neutrophile Granulozyten dominiert wird. Für die beobachteten strukturellen Veränderungen in den Atemwegen (Emphysem) werden unter anderem die durch neutrophile Granulozyten freigesetzten Mediatoren und Enzyme verantwortlich gemacht. Die Hemmung der Aktivität der neutrophilen Granulozyten ist somit ein rationaler Ansatz, um ein Fortschreiten der COPD (Verschlechterung der Lungenfunktionparameter) zu verhindern oder zu verlangsamen. Ein wichtiger Stimulus für die Aktivierung der Granulozyten ist das pro-inflammatorische Cytokin TNF $\alpha$  (tumour necrosis factor). So ist bekannt, daß TNF $\alpha$  die Bildung von Sauerstoff-Radikalen durch neutrophile Granulozyten stimuliert (Jersmann, H. P. A.; Rathjen, D. A. and Ferrante A.: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by TNF $\alpha$ , *Infection and Immunity*, 4, 1744-1747, 1998). PDE4-Inhibitoren können sehr wirksam die Freisetzung von TNF $\alpha$  aus einer Vielzahl von Zellen hemmen und somit die Aktivität der neutrophilen Granulozyten unterdrücken. Der unspezifische PDE-Inhibitor Pentoxifylline ist in der Lage, sowohl die Bildung von Sauerstoff-Radikalen als auch die Phagozytosefähigkeit von neutrophilen Granulozyten zu hemmen (Wenisch, C.; Zedtwitz-Liebenstein, K.; Parschalk, B. and Graninger W.: Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry, *Clin. Drug Invest.*, 13(2): 99-104, 1997).

[0010] Es sind bereits verschiedene PDE 4 Inhibitoren bekannt. Vorrangig handelt es sich dabei um Xanthin-Derivate, Rolipram-Analoga oder Nitraquazon-Abkömmlinge (Übersicht in: Karlsson J-A, Aldos D Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1997, 7: 989-1003). Keine dieser Verbindungen konnte bisher bis zur klinischen Anwendung gebracht werden. Es mußte festgestellt werden, daß die bekannten PDE 4 Inhibitoren auch verschiedene Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis besitzen, die bisher nicht ausreichend zurückgedrängt werden konnten. Deshalb ist die Entdeckung neuer PDE 4 Inhibitoren mit besserer therapeutischer Breite erforderlich.

[0011] Die Verwendung von 7-Azaindolen bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe für verschiedene Indikationen ist bisher nur in relativ wenigen Fällen beschrieben.

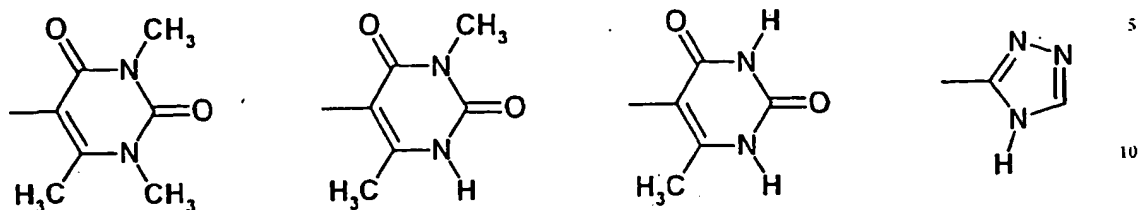
[0012] In der japanischen Patentschrift JP 10120681 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) werden 5- und 7-Azaindole der allgemeinen Formel



beansprucht, wobei R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder kurze Alkyl-Gruppen steht, R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, kurze Alkyl-Gruppen, Cycloalkyl-Gruppen, Alkylcarbonyl-Gruppen oder Alkanoyl-Gruppen bedeuten kann, R<sup>3</sup> für Alkanoyl-Gruppen, geschützte Carbonsäure-Gruppen, die Cyano-Gruppe oder substituierte Carbamoyl-Gruppen steht. L bedeutet eine kurze Alkyl-Brücke. Q steht für substituierte Aromaten und Heterocyclen. Von A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> steht je einer für N und der andere für CH. Diese Verbindungen unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere bezüglich der Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, teilweise in R<sup>1</sup> und A<sup>2</sup>. Die beschriebenen Verbindungen werden als Inhibitoren einer cGMP spezifischen Phosphodiesterase (PDE 5) beansprucht. Als Anwendungsgebiete werden verschiedene Herz-Kreislaufkrankungen, Bronchitis, Asthma, Rhinitis, Impotenz, diabetische Komplikationen und Glaucom benannt.

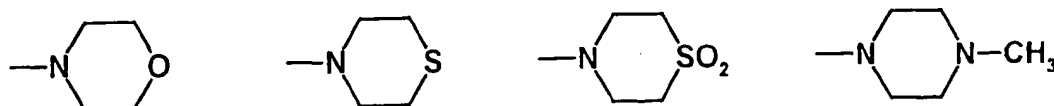
[0013] Von L. N. Yakhontov, S. S. Liberman, D. M. Krasnokutskaya et al. werden in *Khim.-Farm. Zh.* 8 (11), 1974, 5-9 die Synthesen verschiedener 3-Aminoalkyl-4-azaindole und 3-Aminoalkyl-7-azaindole beschrieben. Für 3-(2-Aminoethyl)-7-azaindole wird depressive oder antidepressive Wirkung beschrieben. Für 3-Aminomethyl-7-azaindole wurde eine blutdrucksenkende Wirkung festgestellt. A. J. Verbiscar beschreibt in *J. Med. Chem.* 15 (2), 1972, 149-52 die Verbindung der Formel

-Pyridyl,  
ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOC}_{1\ldots 3}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1\ldots 3}-\text{Alkyl}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_{1\ldots 3}-\text{Alkyl}$ ,  
sowie



bedeuten.

[0018] Zusammen kann die Gruppe  $-\text{NR}^2\text{R}^3$  für



stehen.

$\text{R}^2$  steht für

$-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})_2$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})$ ,  $-\text{NHCOC}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOC}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-(\text{CO})\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-(\text{CS})\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{SOC}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ .

[0019] Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel 1.

[0020] Die physiologisch verträglichen Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäure wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure in Frage. Als anorganische Basen kommen zum Beispiel Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak sowie als organische Basen Amine, bevorzugt jedoch tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, Chinolin, Isochinolin,  $\alpha$ -Picolin,  $\beta$ -Picolin,  $\gamma$ -Picolin, Chinaldin oder Pyrimidin in Frage.

[0021] Desweiteren können physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Formel 1 dadurch gewonnen werden, daß Derivate, die tertiäre Amino-Gruppen besitzen, in an sich bekannter Weise mit Quaternierungsmitteln in die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze überführt werden. Als Quaternierungsmittel kommen beispielsweise Alkylhalogenide wie Methyljodid, Ethylbromid und n-Propylchlorid, aber auch Arylalkylhalogenide wie Benzylchlorid oder 2-Phenylethylbromid in Frage.

[0022] Weiterhin betrifft die Erfindung von den Verbindungen der Formel 1, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen. Diejenigen Verbindungen der Formel 1 die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren getrennt werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Verbindung erhalten wird.

[0023] Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologisch bedeutende Eigenschaften gefunden, die therapeutisch genutzt werden können.

[0024] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Freisetzung von  $\text{TNF}\alpha$ .

[0025] Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition von  $\text{TNF}\alpha$  nützlich ist.

[0026] Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise Gelenkentzündungen einschließlich Arthritis und rheumatoide Arthritis sowie andere arthritische Erkrankungen wie rheumatoide Spondylitis und Osteoarthritis. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Behandlung von Patienten, die unter Osteoporose, Sepsis, septischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Atemnotsyndrom, Asthma oder anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, Knochenresorptions-Krankheiten oder Transplantat-Absstoßungsreaktionen oder anderen Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematosus, Multipler Sklerose, Glomerulonephritis und Uveitis, Insulin abhängigem Diabetes mellitus sowie chronischer Demyelinisierung leiden.

[0027] Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von Infektionen wie Virusinfektionen und Parasiten-Infektionen, beispielsweise zur Therapie von Malaria, Leishmaniasis, infektionsbedingtem Fieber, infektionsbedingten Muskelschmerzen, AIDS und Kachexien eingesetzt werden.

[0028] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4. Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine In-

[0044] Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können, wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

[0045] Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamyllopektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan.

[0046] Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisäure. Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie z. B. von Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfaten, Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Polysorbaten (z. B. Tween), Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykolether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäure-monoethanolaminsalzen.

[0047] Stabilisatoren wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

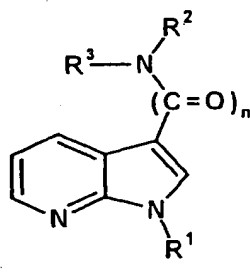
[0048] Zubereitungen zur parenteralen Applikation können in separaten Dosiseinheitsformen wie z. B. Ampullen oder Vials vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wässrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur Verfügung gestellt werden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

[0049] Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen bzw. als wässrige oder ölige Suspensionen vorliegen. Sie können auch als Lyophilisate vorliegen, die vor der Anwendung mit dem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

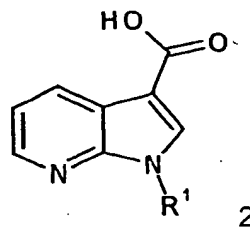
[0050] Die Herstellung, Abfüllung und Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen.

[0051] Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

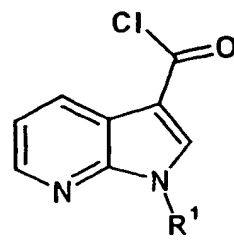
[0052] Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n = 1$  hergestellt,



indem 7-Azaindol-3-carbonsäuren der Formel 2 mit identischer Bedeutung von  $R^1$



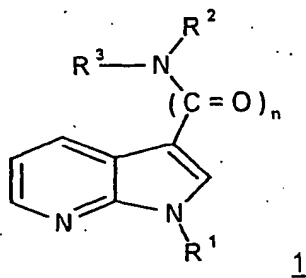
in an sich bekannter Weise mittels Säurechloriden, vorzugsweise mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, zunächst in die analogen 7-Azaindol-3-carbonsäurechloride der Formel 3 überführt werden.



[0053] Aus den isolierten 7-Azaindol-3-carbonsäurechloriden der Formel 3 entstehen nachfolgend durch Umsetzung

# DE 100 53 275 A 1

[0059] Unter Verwendung des angegebenen Herstellungsverfahrens können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 1$  hergestellt werden, von denen folgende beispielhaft angeführt werden:



Beispiel	R <sup>1</sup>	-NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	n	Schmelzpkt. [°C]
1	Cyclopropylmethyl-	4-Pyridylmethyl-amino-	1	187 – 189 Ethanol
2	Isobutyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	1	168 – 170 Ethanol
3	n-Hexyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	1	136 – 137 Methanol
4	Cyclopropylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	1	186 – 187 Ethanol
5	4-Fluorbenzyl-	4-Pyridylmethyl-amino-	1	189 – 191 Ethanol
6	4-Fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	1	232 – 233 Ethanol
7	4-Methoxybenzyl	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	1	193 – 195 Ethanol
8	4-Chlorbenzyl-	4-Pyridylamino-	1	192 – 194 Methanol
9	4-Fluorbenzyl-	Morpholino-	1	182 – 184 Ethanol
10	2-Methylpropen-3-yl-	2,6-Dichlorphenyl-amino-	1	171 – 174 Ethanol
11	4-Pyridylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	1	190 – 192 Methanol

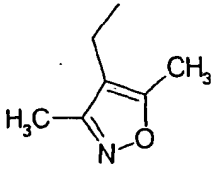
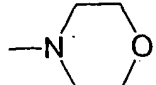
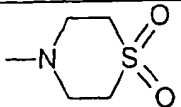
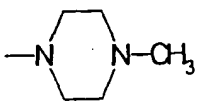
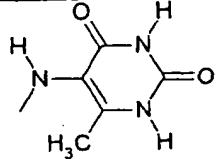
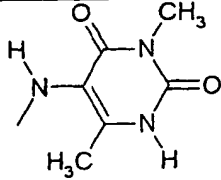
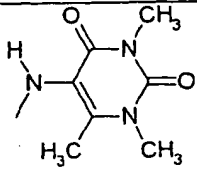
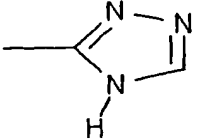
[0060] Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 2$ :

## Beispiel 12

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid

[0061] 3,57 g 1-(3-Methoxybenzyl)-7-azaindol (15 mmol) werden in 50 ml tert. Butylmethylether gelöst. Bei 0°C wird unter Rühren eine Lösung von 1,54 ml Oxalylchlorid (18 mmol) in 10 ml tert. Butylmethylether zuge tropft. Danach wird das Gemisch 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das entstandene 1-(3-Methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl-glyoxylsäurechlorid wird als fester Rückstand erhalten, der in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) suspendiert wird.

[0062] Zu einer Suspension von 2 g Natriumhydrid in 20 ml THF wird bei -5°C eine Lösung von 2,4 g 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (15 mmol) in 30 ml THF zuge tropft. Unter Rühren wird das Gemisch danach 1 Stunde lang auf 20°C temperiert. Anschließend wird die zuvor hergestellte Suspension des 1-(3-Methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl-glyoxylsäurechlorids bei ca. 0°C zuge tropft. Schließlich wird die Reaktionsmischung 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 50 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser verrührt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abde-

28	2-Methyl-propen-3-yl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	114 – 116 Methanol
29	2-Methoxyethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	166 – 168 Methanol
30	1-Naphthylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	181 – 183 Ethanol
31	4-Pyridylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	199 – 201 Ethanol
32		3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	196 – 198 Ethanol
33	4-Fluorbenzyl-	$-N(C_2H_4-OCH_3)_2$	2	63 – 66 Methanol
34	4-Fluorbenzyl-		2	184 – 185 Ethanol
35	4-Fluorbenzyl-		2	188 – 191 Ethanol
36	4-Fluorbenzyl-		2	179 – 181 Methanol
37	4-Fluorbenzyl-		2	297-300 zers. DMF
38	4-Fluorbenzyl-		2	310 – 313 DMF
39	4-Fluorbenzyl-		2	160 – 162 Aceton
40	4-Fluorbenzyl-		2	312-315 zers. DMF

[0064] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und der TNF $\alpha$  Freisetzung. Ihr therapeutisches Potential wird in vivo beispielsweise durch die Hemmung der asthmatischen Spätphase-Reaktion (Eosinophilie) sowie durch die Beeinflussung der Allergen-induzierten vaskulären Permeabilität an aktiv sensibilisierten Brown-Norway Ratten belegt.

Beispiel	Hemmung der PDE 4 IC <sub>50</sub> [µmol/l]
1	0.710
2	1.400
12	0.005
13	0.058
14	0.004
15	0.031
16	0.002
17	0.008
18	0.031
22	0.002
23	0.001
24	0.003
25	0.004
26	0.021
27	0.002
28	0.003
32	0.113
37	0.987

Hemmung der TNF $\alpha$  Freisetzung aus Zellen nasaler Polypen

[0070] Die Versuchsanordnung entspricht im Wesentlichen der von Campbell, A. M. und Bousquet J (Anti-allergic activity of H<sub>1</sub>-blockers. Int. Arch. Allergy Immunol., 1993, 101, 308-310) beschriebenen Methode. Das Ausgangsmaterial bilden nasale Polypen (OP-Material) von Patienten die sich einer chirurgischen Behandlung unterzogen haben.

[0071] Das Gewebe wird mit RPMI 1640 gewaschen und anschließend mit Protease (2.0 mg/ml), Collagenase (1.5 mg/ml), Hyaluronidase (0.75 mg/ml) und DNase (0.05 mg/ml) über 2 h bei 37°C aufgeschlossen (1 g Gewebe auf 4 ml RPMI 1640 mit Enzymen). Die erhaltenen Zellen, eine Mischung aus Epithelzellen, Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten und Granulozyten, werden filtriert und durch wiederholtes Zentrifugieren in Nährlösung gewaschen, durch Zugabe von humanem IgE passiv sensibilisiert und die Zellsuspension auf eine Konzentration von 2 Mio Zellen/ml in RPMI 1640 (ergänzt mit Antibiotika, 10% fetalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und 25 mM Hepes) eingestellt. Diese Suspension wird auf 6-Well-Zellkulturplatten (1 ml/Well) verteilt. Die Zellen werden mit den Prüfsubstanzen in verschiedenen Endkonzentrationen 30 min vorinkubiert und anschließend durch Zugabe von Anti-IgE

Beispiel	Hemmung der Eosinophilie	
	Dosis/Applikation	Hemmung [%]
14	10 mg/kg i.p.	62
	10 mg/kg p.o.	59
16	10 mg/kg i.p.	100
	10 mg/kg p.o.	70
17	10 mg/kg i.p.	75
	10 mg/kg p.o.	32
27	10 mg/kg i.p.	50
	10 mg/kg p.o.	70

#### Hemmung der Lipopolysaccharid (LPS)-induzierten Lungen-Neutrophilie in Lewis Ratten

[0083] Die Hemmung der pulmonalen Neutrophilen-Infiltration durch die erfindungsgemäßen Substanzen wird an männlichen Lewis Ratten (250–350 g) geprüft. Am Versuchstag werden die Tiere einzeln in offene 1 l Plexiglasboxen gesetzt, die an ein Kopf-Nasen Expositionsgerät angeschlossen sind. Die Tiere werden einem Aerosol aus einer Lipopolysaccharidsuspension (100 µg LPS/ml 0,1% Hydroxylamin-Lösung) in PBS ausgesetzt (LPS-Provokation). Das LPS/Hydroxylamin-Aerosol wird durch einen mit Druckluft (0,2 MPa) betriebenen Vernebler (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA) erzeugt. Die Expositionszeit beträgt 40 Minuten, wobei Normalkontrollen mit einem Aerosol aus 0,1%iger Hydroxylamin-Lösung in PBS ebenfalls 40 Minuten lang vernebelt werden.

[0084] 6 Stunden nach der LPS-Provokation kommt es zu einer maximalen, massiven Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in die Lungen der Tiere. Zu diesem Zeitpunkt werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i. p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit 3 × 4 ml Hank's Balance-Lösung durchgeführt. Die Gesamtzellzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten der gepoolten BAL-Flüssigkeit werden anschließend mit einem automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1E) bestimmt. Für jedes Tier werden die Neutrophilen (NEUTRO) in der BAL in Mio/Tier berechnet:  $\text{NEUTRO}/\mu\text{l} \times \text{BAL-Recovery (ml)} = \text{NEUTRO/Tier}$ .

[0085] Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit 0,1%iger Hydroxylamin-Lösung in PBS und Vernebelung mit 100 µg LPS/ml 0,1% Hydroxylamin-Lösung in PBS) mitgeführt.

[0086] Die prozentuale Hemmung der Neutrophilie der mit Substanz behandelten Versuchsgruppe wird nach folgender Formel berechnet:

$$\{((\text{LPSC} - \text{SC}) - (\text{LPSCD} - \text{SC})) / (\text{LPSC} - \text{SC})\} \times 100\% = \% \text{ Hemmung}$$

SC = Vehicel behandelte und mit 0,1%iger Hydroxylamin-Lösung gechallengekte Kontrollgruppe; LPSC = Vehicel behandelte und mit LPS (100 µg/ml 0,1%iger Hydroxylamin-Lösung) gechallengekte Kontrollgruppe; LPSCD = Substanz behandelte und mit LPS (100 µg/ml 0,1%iger Hydroxylamin-Lösung) gechallengekte Versuchsgruppe.

[0087] Die Testsubstanzen werden oral als Suspension in 10% Polyethylenglycol 300 und 0,5%iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden vor der LPS-Provokation appliziert. Die Kontrollgruppen werden entsprechend der Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehicel behandelt.

[0088] Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Neutrophilie nach oraler Applikation von 1 mg/kg um 40% bis 90% und sind somit besonders geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Neutrophilen verbunden sind.

[0089] Exemplarisch wurden für ausgewählte Anwendungsbeispiele die Ergebnisse zur Hemmung der Neutrophilie in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Beispiel	Hemmung der Neutrophilie	
	Dosis/Applikation	Hemmung [%]
14	1 mg/kg p.o.	80
22	1 mg/kg p.o.	64
27	1 mg/kg p.o.	52



2. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären Ammoniumsalzen.
3. Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der D-Form, der L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.
4. Von den Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 3 mit  $n = 1$  besonders eine der folgenden Verbindungen:
- N-(4-Pyridylmethyl)-1-cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid 10
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-isobutyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-hexyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid
- N-(4-Pyridylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid 15
- N-(4-Pyridylmethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid
- 1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäuremorpholid
- N-(2,6-Dichlorphenyl)-1-(2-methylpropen-3-yl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-(4-pyridylmethyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid
5. Von den Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 3 mit  $n = 2$  besonders eine der folgenden Verbindungen: 20
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(4-Pyridyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid-hydrochlorid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(4-Pyridyl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid-hydrochlorid 25
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(2,6-Dichlorphenyl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(4-Carboxyphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-methylbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-hydroxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3-hydroxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-hexyl-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-isobutyl-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-methylpropen-3-yl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-methoxyethyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(1-naphthylmethyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-pyridylmethyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3,5-dimethylisoxazol-4-ylmethyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N,N-Bis(2-methoxyethyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- [1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäuremorpholid
- [1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäure-(S,S-dioxo-thiomorpholid) 45
- [1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäure-(4-methylpiperazid)
- N-(6-Methyluracil-5-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(3,6-Dimethyluracil-5-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(1,3,6-Trimethyluracil-5-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid
- N-(1,2,4-H-triazol-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid 50
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 4 mit  $n = 1$ , gekennzeichnet dadurch, daß 7-Azaindol-3-carbonsäuren der Formel 2 mittels Säurechloriden in die analogen 7-Azaindol-3-carbonsäurechloride der Formel 3 überführt und anschließend durch Reaktion mit primären oder sekundären Aminen zu den erfindungsgemäßen Verbindungen nach Formel 1 mit  $n = 1$  umgesetzt werden.
7. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren gemäß Anspruch 6, gekennzeichnet durch die besonders bevorzugte Verwendung von Thionylchlorid oder Oxalylchlorid als Säurechloride zur Synthese der 7-Azaindol-3-carbonsäurechloride nach Formel 2.
8. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren gemäß Anspruch 6, gekennzeichnet durch die Umsetzung der 7-Azaindol-3-carbonsäurechloride nach Formel 2 mit primären oder sekundären Aminen in Gegenwart einer Hilfsbase, vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses des als Reaktionspartner verwendeten Amins, eines tertiären Amins, beispielsweise von Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganischer Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride.
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 3 und 5 mit  $n = 2$ , gekennzeichnet dadurch, daß 7-Azaindole der Formel 4 mit Oxalylchlorid in die analogen 7-Azaindol-3-yl-glyoxylsäurechloride der Formel 5 überführt und anschließend durch Reaktion mit primären oder sekundären Aminen zu den erfindungsgemäßen Verbindungen nach Formel 1 mit  $n = 2$  umgesetzt werden.
10. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren gemäß Anspruch 9, gekennzeichnet durch die Umsetzung der 7-Azaindol-3-yl-glyoxylsäurechloride nach Formel 5 mit primären oder sekundären Aminen in